

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H. A. Kühn, Prof. Dr. H. G. Lasch
und Prof. Dr. H. J. Dengler
Abteilung: Prof. Dr. H. G. Lasch

Hämorrhagische Diathese beim Urämie Syndrom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Roswitha Till
aus Allenstein

Gießen 1969

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H. A. Kühn, Prof. Dr. H. G. Lasch
und Prof. Dr. H. J. Dengler
Abteilung: Prof. Dr. H. G. Lasch

Hämorrhagische Diathese beim Urämie Syndrom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Roswitha Till
aus Allenstein

Gießen 1969

Dekan: Professor Dr. H. Rettig

Referent: Professor Dr. H. G. Lasch

Korreferent: Professor Dr. H. Dost



I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
A.: Einleitung	5
B.: Methodik	12
I. Globalmethoden	12
II. Spezifische Tests	14
C.: Ergebnisse	21
Besprechung und	
Abbildungen	21
Tabellarische Zusammenfassung	42
D.: Diskussion	43
E.: Zusammenfassung	51
F.: Literaturverzeichnis	53

A.

E I N L E I T U N G

Hämorrhagische Diathesen bei urämischen Zuständen wurden von Volhard 1931 durch "Verzögerung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes" und "Abnahme der Thrombozyten im Finalstadium" erklärt. Nach den Angaben anderer Autoren (Fishberg, Strauss, Reisz) ist eine verminderte Kapillarresistenz für die Blutungsbereitschaft verantwortlich. Die Ursache für eine erhöhte Kapillarfragilität sehen Lewis und Mitarbeiter in einer erniedrigten Serotoninkonzentration der Plättchen. Peterman, Favre-Gilly und Durand sehen in Thrombozytopenien die Blutungsursache. Weitaus häufiger wurde die Thrombozytenzahl aber oberhalb der kritischen Grenze, die bei $30\,000/\text{mm}^3$ liegt, angegeben (Kuhlbaeck, Gross, Nieth, Mammen). Weiterhin wurden beim Urämie-Syndrom verschiedenartige Gerinnungsstörungen (Larain, Adelson), Hyperfibrinogenämien, pathologische Gerinnungszeiten, Störungen der Blutgerinnungsfaktoren (Gross, Nieth, Mammen), sowie ein pathologischer Prothrombinverbrauch und eine abnorme Plättchenadhäsivität

(Salzman, Nevi) gefunden. Borrero und Mitarbeiter berichten, daß die hämorrhagische Diathese bei Urämien eventuell auf Hyperkoagulabilität aber auch auf stärkerer Aktivierung von Antithrombinmechanismen beruhe. Weller und Schindler berichten, neben anderen Gerinnungsstörungen bei chronischen Nierenkranken, über eine geringe bis präfinal stärkere pH-Verschiebung, ohne eindeutige Beziehung zwischen pH-Verminde- rung und erhöhtem Rest-N zu finden.

Morawitz, der eine ätiologische Einteilung der hämorrhagischen Diathesen vornahm, ordnete die urämischen Blutungen unter "Purpura bei Autointoxikationen" ein. Die heutigen differentialdiagnostischen Möglichkeiten lassen eine Einteilung nach pathogenetischen Gesichtspunkten, wie sie Jürgens vornahm, rechtfertigen. Danach werden Koagulopathien, Thrombozytopathien und -penien und Vasopathien unterschieden. Eine weitere Unterteilung der Koagulopathien, durch Fehlen oder Mangel eines oder mehrerer Plasmafaktoren bestimmt, nahm Heilmeyer, die der Thrombozytopathien nahmen Schäfer, Landbeck und Fischer vor. Die urämischen Blutungen wurden von diesen Autoren unter "Thrombozytopathien durch Störungen der Thrombozytenfunktion" eingeordnet.

Den Vorgang der Blutgerinnung formulierte zum ersten Mal Morawitz in der sogenannten "Klassischen Gerinnungslehre". Dieses Gerinnungsschema, durch Forschung über Faktoren, Aktivatoren, Fermente, Inhibitoren und deren Zusammenwirken erweitert und modifiziert, hat heute noch seine Gültigkeit.

Die Bildung des Fibrins erfolgt mittels der proteolytischen Wirkung des Fermentes Thrombin aus der löslichen Vorstufe Fibrinogen. Zunächst werden die Fibrinopeptide A und B von dem Fibrinogen abgespalten, wobei dieses in das polymerisationsfähige Fibrinmonomer übergeht. Durch Wasserstoffbrückenbildung erfolgt die Anlagerung einzelner Fibrinmonomere, und es entsteht eine noch reversible Fibrinmonomer-Aggregation. Unter Mitwirkung des fibrinstabilisierenden Faktors (FSF), der mit Ca^{++} Ionen durch Thrombin aktiviert wird (Lorant, Laki), bildet sich aus dem Fibrinmonomer-Aggregat das faserig-strukturierte Eiweiß Fibrin.

Der Prothrombinaktivierung, und damit der Entstehung des Thrombins, stehen zwei Wege, als "extrinsic" und "intrinsic" System bezeichnet, zur Verfügung.

Im "intrinsic" System, also im Plasma, erfolgt die Prothrombinaktivierung zunächst nur, wenn freier Thrombozytenfaktor-3, antihämphiles Globulin (Faktor VIII), Faktor V und Ca^{++} Ionen vorhanden sind (Seegers und Mitarbeiter). Dabei entsteht aus Prothrombin Thrombin und Autoprothrombin III, daneben entstehen geringe Mengen Autoprothrombin C, welches wohl mittels Faktor VIII aus Autoprothrombin III gebildet wird (Seegers). Autoprothrombin C kann seinerseits direkt in Gegenwart von Faktor V und Ca^{++} Ionen Prothrombin in Thrombin und Autoprothrombin III umwandeln. Das entstandene Thrombin vermag Prothrombin zu aktivieren, wobei Prethrombin und Autoprothrombin III entstehen (Marciniak, Seegers). Das Prethrombin kann dann wieder durch Autoprothrombin C in Thrombin umgewandelt werden (Seegers, Marciniak). Da aber das antihämphile Globulin (F. VIII) durch das entstehende Thrombin inaktiviert und dann komplex an ein Lipid gebunden wird, entsteht

in diesem System ein zweiter, nicht inaktivierbarer Akzelerator, das Autoprothrombin II (Mammen). Es entsteht, wenn Prothrombin durch Thrombin aktiviert wird. Autoprothrombin II wandelt, wie das antihämophile Globulin, Prothrombin in Thrombin und Autoprothrombin III um (Mammen).

Die Aktivierung des Prothrombin im "extrinsic" System erfolgt innerhalb weniger Sekunden. In Gegenwart von Faktor V, Ca^{++} Ionen und Gewebsthrombokinasen, die bei der Zerstörung von Gewebe frei wird, entsteht aus Prothrombin Thrombin und Autoprothrombin C. Dieser Vorgang wird noch durch das entstehende Autoprothrombin I (Faktor VII) erheblich beschleunigt. Autoprothrombin I wird aus Prothrombin durch Autoprothrombin C gebildet (Mammen und Mitarbeiter). Das in großen Mengen und direkt, nicht erst wie im "intrinsic" System über Autoprothrombin III, entstehende Autoprothrombin C vermag, wie schon oben berichtet, Prothrombin in Thrombin und Autoprothrombin III und das entstandene Prethrombin in Thrombin umzuwandeln. Das Autoprothrombin III kann durch die Gewebsthrombokinasen in Autoprothrombin C übergeführt werden. So entstehen im "intrinsic" System in kurzer Zeit große Mengen Autoprothrombin C und damit Thrombin.

Als erste Reaktion bei einer Gefäßverletzung wird das passive Festkleben der Thrombozyten an der Läsionsstelle angesehen (Adhäsion). Nach diesem passiven Vorgang erfolgt, in Zusammenarbeit mit dem aktiven Gerinnungssystem, die Bildung eines hämostatischen Pfropfes. Die durch den Reaktionsvorgang des "extrinsic" Systems entstandene Thrombinmenge fügt die Thrombozyten zu dichten Aggregaten zusammen und leitet ihre visköse Metamorphose, erstmals von Ebert und Schimmelbusch beschrieben, ein. Nur frische, intakte Plättchen vermögen die morphologischen und biochemischen

Veränderungen der viskösen Metamorphose - Adhäsion an der verletzten Gefäßwand, Aggregation, Pseudopodienbildung, Agglutination und Lysis - zu durchlaufen. Bei dem Plättchenzerfall wird der Thrombozytenfaktor 3 frei, der zusammen mit den oben aufgeführten Gerinnungsfaktoren im "intrinsic" System Prothrombin aktiviert. Die dabei gebildeten Thrombinmengen fördern ihrerseits die visköse Metamorphose der Thrombozyten, so daß ein autokatalytischer Vorgang entsteht.

Eine weitere Thrombozyteneigenschaft während des Gerinnungsvorganges sind der Retraktionsfaktor und die Freisetzung von Serotonin.

Plättchenaggregate besitzen die Fähigkeit sich spontan durch aktive Kontraktion zu verfestigen (Retraktion), wofür ein in den Plättchen vorhandenes, actomyosinähnliches, kontraktiles Protein verantwortlich gemacht wird (Bettex-Galland, Lüscher). Diese Substanz, als Thrombosthenin bezeichnet, ist ein ATP-spaltendes Ferment. Intakte Plättchen synthetisieren auf glykolytischem Wege ATP (Waller und Mitarbeiter), welches während der viskösen Metamorphose durch Thrombosthenin zu ADP und anorganischem Phosphat abgebaut wird (Käser-Glanzmann, Lüscher). Das ATP der Plättchen dient der viskösen Metamorphose und Retraktion als Energielieferant, ADP und ein noch nicht genau definierter Plasmafaktor, führen zur Plättchenaggregation (Gaarder und Mitarbeiter).

Serotonin (5-Hydroxytryptamin) ist im strömenden Blut in den Thrombozyten enthalten und wird während ihrer Lysis freigesetzt (Zucker). In die Umgebung diffundierend, bewirkt es eine Vasokonstriktion.

Weiterhin sind die Thrombozyten an der Gefäßabdichtung

besonders beteiligt. Eine intravasal ständig ablaufende latente Gerinnung (Lasch) soll das Gefäßendothel mit einer Fibrinschicht versehen, die für ihre Permeabilität und Fragilität von großer Bedeutung ist (Roos). Bei verminderter Blutgerinnung ist die Gefäßdurchlässigkeit gesteigert (Witte). Durch funktionsuntüchtige Plättchen, wie bei Thrombopathien und auch bei starker Verminderung der Thrombozytenzahl, den Thrombopenien, treten Gefäßschäden auf. Chambers und Zweifach sahen in einer Endothelzellen verkittenden Substanz, welche sie als "intercellular cement" bezeichneten, einen entscheidenden Faktor für die Permeabilitätsverhältnisse an den Kapillaren. Der "intercellular cement" soll nach ihrer Meinung von den Endothelzellen selbst gebildet werden. Andere Autoren (Donielli, Samuels) vermuten, daß die Thrombozyten diese Substanz abgeben. Auch Lüscher bezeichnet den "intercellular cement" als wesensgleich mit verklebten Thrombozyten, besonders während der viskösen Metamorphose, die ja parallel der latenten Gerinnung (Lasch) abläuft. Das Zusammenwirken zwischen einer in vivo ständig ablaufenden unterschwelligen Gerinnung und Fibrinolyse würde eine fortlaufende Erneuerung der Gefäßabdichtenden Substanz gewährleisten. Erst wenn das Gleichgewicht zwischen latenter Gerinnung und Fibrinolyse nicht mehr aufrecht erhalten werden kann, kommt es zur Hyper- oder Hypokoagulabilität. Eine pathologische Steigerung der physiologisch-latenten Gerinnung, mit erhöhtem Umsatz von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten, führt zur "Verbrauchskoagulopathie" (Lasch). Die daraus folgende hämorrhagische Diathese beruht nicht auf einer mangelhaften Bildung von Gerinnungsfaktoren und Plättchen, sondern auf einer erhöhten Aktivierung mit Verbrauch von Faktoren und Thrombozyten. (Entstehung von Mikrothromben).

Thrombozytenfunktionsstörungen weisen noch nach einiger Zeit auf einen pathologisch abgelaufenen intravasalen Gerinnungsprozeß hin (Breddin), und können somit später noch der Diagnose einer Verbrauchskoagulopathie dienen. Hyperkoagulabilität ist gerinnungsanalytisch nachweisbar durch die Aktivierung der Faktoren, Hypokoagulabilität durch Verbrauch von Faktoren und Thrombozyten.

Wie oben dargestellt, bestehen im Hinblick auf die Ätiologie der hämorrhagischen Diathese bei der Urämie unterschiedliche Meinungen. In der vorliegenden Arbeit stellen wir uns nun die Frage, ob für die hämorrhagische Diathese bei dem Urämie-Syndrom ein ursächlicher Faktor, zum Beispiel im Sinne einer Thrombopathie, verantwortlich gemacht werden kann, oder ob nicht vielmehr ein kombinierter Hämostasedefekt vorliegt.

B.

M E T H O D I K

Für alle folgenden gerinnungsanalytischen Untersuchungen wurde Venenblut von Urämiepatienten, welches durch Zugabe des Ca-Ionen-bindenden Citrates ungerinnbar gemacht wurde, verwendet.

I. Globalmethoden

Thrombelastographie (nach Hartert)

Mit der Thrombelastographie erfaßt man alle Phasen des Gerinnungsablaufes, einschließlich der Fibrinolyse. Gleichzeitig wird dieses Geschehen photokymographisch in einem Thrombelastogramm registriert.

In elektrisch vorgewärmte (37°C) V2A-Küvetten, welche sich periodisch um ihre senkrechte Achse bewegen, füllt man 0,36 ml rekalcifiziertes Citratvollblut: (0,6 ml 1:10 verdünntes Citratblut + 0,4 ml m/40 CaCl_2). Ein in das Blut eintauchender, an einem Torsionsfaden aufgehängter Stempel führt, sobald eine Verfestigung des Blutes einsetzt, Torsionsschwingungen aus, deren Amplitude mit der Festigkeit des Gerinnsels steigt. Die Schwingungsamplitude des Stempels wird über einen beleuchteten Spiegel auf eine Lichtskala übertragen und kann gleichzeitig auf Bromsilber-Registrierpapier abgebildet werden.

Somit entsteht eine Thrombelastogrammkurve, in der die Gerinnungsgeschwindigkeit sowie die Änderung der Festigkeit des entstandenen Blutgerinnsels als Reaktionszeit, Koagulationszeit, Maximalamplitude und gegebenenfalls Fibrinolyse, registriert werden.

Die Reaktionszeit (R-Zeit) wird vom Beginn der Rekalcifizierung bis zur ersten Viskositätsänderung, die einem Ausschlag der Lichtskale bis zu einem mm entspricht, gemessen. In die R-Zeit geht vorzugsweise die Reaktion der Thrombokinasefaktoren ein.

Die Koagulationszeit (K-Zeit), die dem Intervall von einem mm bis insgesamt zwanzig mm entspricht, erfaßt hauptsächlich den Fibrinogenaufbau, die Thrombozytenzahl und Thrombozytenfunktion.

Die Maximalamplitude (ma) entspricht dem weitesten Abstand der beiden Kurvenschenkel in mm und stellt ein Maß für die Thrombuselastizität dar.

Mit einem vorzeitig starkem Abfall der Maximalamplitude werden fibrinolytische Vorgänge erfaßt.

Thrombinzeit (nach Jürgens)

Das im Citratplasma vorhandene Fibrinogen wird bei Zusatz von Thrombin in Fibrin übergeführt. Die Zeit, nach dem zugeführten Reagenz, Thrombinzeit genannt, bis zur Fibrinbildung ist abhängig von der Konzentration der Antithrombine (Fibrinogen: Antithrombin I, Heparin-Antithrombin: Antithrombin II, Progressiv-Antithrombin: Antithrombin III) und fibrinolytischer Abbauprodukte (Kowalski) im Plasma.

ThrombinstammLösung (Behringwerke) wird 1:10 mit destilliertem Wasser verdünnt. Man pipettiert in Fiolaxröhrchen bei 37°C im Wasserbad 0,2 ml Citratplasma und 0,1 ml

Thrombinverdünnung. Die Zeit bis zum Gerinnungseintritt wird mit einer Stoppuhr festgehalten.

II. Spezifische Methoden

Fibrinogenbestimmung (nach Ebbecke und Knüchel, Modifikation nach Jürgens)

Diese Methode wird mit Hilfe des Eppendorf-Photometers durchgeführt. Unter Zugabe von Thrombokinaselösung wird rekalcifiziertes Plasma in der Eppendorf-Küvette zur Gerinnung gebracht. Die Lichtdurchlässigkeit des Küvetteninhaltes nimmt proportional der Gerinnung ab, wobei das Maximum der Extinktion die vollständige Gerinnung anzeigt.

Füllung der Eppendorf-Küvette:

0,5 ml Plasma (aus Citratvollblut 1:10 verdünnt)

0,5 ml Thrombokinaselösung (Reagenz, Behringwerke, in
1 ml Aqua dest.)

0,8 ml physiologische Kochsalzlösung

0,1 ml m/40 CaCl_2 -Lösung

Die Messung der Trübungszunahme erfolgt im Eppendorf-Photometer mit der Quecksilberdampfampe bei 578 nm. Die ermittelten Extinktionswerte werden an einer Fibrinogen-eichkurve abgelesen.

Prothrombinverbrauch (nach Quick)

Bei einer normal ablaufenden Gerinnung wird Prothrombin zum größten Teil verbraucht, so daß im Serum nur noch Restprothrombinmengen nachweisbar sind. Bei einem nicht vollständigen Gerinnungsablauf steigen somit die Restprothrombinmengen im Serum an, wie es bei Hämophilien und Erkrankungen des Plättchensystemes der Fall ist. Die Be-

stimmung der Restprothrombinwerte erfolgt ein und zwei Stunden nach der Blutentnahme aus Serum, welches im Wasserbad bei 37°C gehalten wird. Um spezifisch Prothrombin zu bestimmen, wird der Serumverdünnung (0,09 ml Serum + 1,9 ml Diäthylbarbitursäure pH 7,6) ein Reagenz (Behring), welches die Faktoren V, VII, X, Fibrinogen und Thrombokinas im Überschuß enthält, und CaCl_2 -Lösung zugesetzt.

Man pipettiert in ein Fiolaxröhrchen:

0,2 ml Serumverdünnung

0,2 ml Prothrombinreagenz (Behring)

0,1 ml m/40 CaCl_2 -Lösung

Die Zeit bis zum Einsetzen der Gerinnung ist ein Maß für den Prothrombingehalt im Serum.

Bestimmung der Faktoren II, V, VII (nach Schultze und Schwick)

Bei dieser Methode werden alle Faktoren, außer dem zu bestimmenden, dem Plasma im Überschuß zugesetzt. Die Zeit bis zum Einsetzen der Gerinnung ist somit von der Konzentration des zu bestimmenden Faktors im Plasma abhängig.

0,1 ml Plasma (aus Citratblut 1:10) wird mit 1,9 ml Diäthylbarbitursäure (pH 7,6) verdünnt. Die jeweiligen Faktorenreagenzien der Behringwerke werden in 1 ml destilliertem Wasser aufgelöst.

Man pipettiert in ein Fiolaxröhrchen bei 37°C im Wasserbad:

0,2 ml Plasmaverdünnung

0,2 ml Reagenz (Behring)

0,1 ml m/40 CaCl_2 -Lösung

Die Zeit bis zur Gerinnung wird gemessen und an Hand einer Eichkurve erfolgt die Umrechnung in Prozenten.

Thrombokinasenbildungstest (nach Biggs und Douglas)

An der Bildung der Blutthrombokinasen sind die Faktoren VIII, IX, X (antihämophiles Globulin, Christmas-Factor, Stuart-Prower-Factor) und der Thrombozytenfaktor-3 (Tzf.-3) beteiligt. Der Thrombokinasenbildungstest dient zum Nachweis von Störungen während dieses Gerinnungsabschnittes. Durch Verminderung der Faktoren VIII, IX oder X werden die Hämophilien A, B oder C hervorgerufen. Weiterhin erlaubt der Test eine Aussage über eventuell vorliegende Thrombopenien, Thrombopathien oder Störungen der Tzf.-3-Funktion.

Das Prinzip des Testes beruht auf einer Zweiphasenmethode, wobei in der ersten Phase aktive Blutthrombokinasen entsteht, und in einer zweiten Phase die Aktivität der Blutthrombokinasen fortlaufend an Testplasma ermittelt wird. Bei veränderter Thrombokinasenfunktion wird durch fraktionierte Substitution der einzelnen thrombokinasenbildenden Partner aus Normalplasmafraktionen eine genaue Unterscheidung des Defektes gewährleistet.

Herstellung von Faktor-VIII reichem Plasma (Bariumsulfatplasma)

Zwei ml thrombozytenfreies Citratplasma werden mit 200 mg BaSO_4 versetzt und ca. 15 Minuten geschüttelt, wobei der Faktor IX an BaSO_4 adsorbiert wird. Nach Abzentrifugieren des Bariumsulfates wird ein ml des überstehenden Plasmas mit zwei ml physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

Herstellung von Faktor IX und X reichem Serum

0,5 ml Serum werden mit einer kleinen Menge Glaswolle versetzt, wobei die Faktoren IX und X aktiviert werden. Das Serum wird dann mit zwei ml physiologischer Koch-

salzlösung verdünnt.

Herstellung von Thrombozytenfaktor-3-Suspension

Zwei ml Citratplasma werden scharf zentrifugiert, wobei sich die Thrombozyten am Boden absetzen. Sie werden fünf mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und danach 30 Minuten in der Tiefkühltruhe aufbewahrt. Dabei wird der Thrombozytenfaktor-3 freigesetzt. Nach dem Auftauen werden die Thrombozyten mit 1,5 ml physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Anstelle der Thrombozytenaufschwemmung kann der Tzf.-3 auch aus dem Gehirnextrakt gesunder Schlachttiere gewonnen werden. Dieser Phospholipoidkomplex (Tachostyptan) hat die gleiche gerinnungsfördernde Aktivität wie der Tzf.-3.

Als Testplasma dient zellfreies Normalplasma, welches reichlich Prothrombin, Faktor V, VII und Fibrinogen enthält.

Ausführung:

Gleiche Mengen (0,3 ml) Bariumsulfatplasma, Serum, Tachostyptan und n/40 Calciumchloridlösung werden bei 37°C im Wasserbad inkubiert. In Minutenabständen werden neunmal je 0,1 ml Inkubat zu 0,1 ml vorgelegtem Testplasma gegeben. Die ermittelten Gerinnungszeiten entsprechen der Thrombokinasaktivität im Inkubat. Sie liegt im Normbereich, wenn in der 3. bis 5. Minute die Gerinnungszeit auf ca. 9 Minuten absinkt. Liegt eine Herabsetzung der Thrombokinasaktivität, also eine Verlängerung der Gerinnungszeiten vor, so läßt sich durch getrennte Substitution der einzelnen Faktoren eine Normalisierung erreichen. Dabei wird ein Mangel des Faktors VIII, IX oder X deutlich.

Thrombozytenfaktor-3 Bestimmung

Der Lipoproteidfaktor wird ebenfalls nach der Methode des Thrombokinasestestes ermittelt. Statt mit Tachostyptan arbeitet man hier mit der Thrombozytenaufschwemmung, welche von Normalplasma und Patientenplasma hergestellt wird.

Gleiche Mengen (0,3 ml) Bariumsulfatplasma, Serum, Thrombozytenaufschwemmung von Normalplasma und n/40 Calciumchloridlösung werden bei 37°C im Wasserbad inkubiert. Die Aktivität von je 0,1 ml des Inkubates wird in Minutenabständen an 0,1 ml vorgelegtem Testplasma ermittelt. Den gleichen Ansatz wiederholt man, diesmal aber mit einer Patiententhrombozytenaufschwemmung.

Die gemessenen Gerinnungszeiten für das Normalsystem und das Patientensystem ergeben, stellt man sie graphisch dar, zwei Kurven. Die Patiententhrombozytenaufschwemmung wird als pathologisch bezeichnet, wenn die beiden Kurven während der 3. bis 6. Minute mehr als fünf Sekunden auseinanderweichen.

Plättchenagglutinationstest: PAT (nach Breddin)

Mit dem Plättchenagglutinationstest ist eine Unterscheidung von Plättchenagglutinaten und -aggregaten zu treffen. Als Aggregat bezeichnet man das teilweise Zusammenlagern von Plättchen ohne Verschmelzung. Unter Agglutination der Thrombozyten versteht man die Verschmelzung der Plättchen unter Verlust der Einzelstruktur. Im Gegensatz zur Agglutination ist die Aggregation ein reversibler Vorgang.

Ausführung:

Nach der Spontansedimentation der Erythrozyten von 12 ml

Citratblut (1:7,5 verdünnt) wird das überstehende thrombozytenhaltige Plasma abpipettiert. In einem Kölbchen bei 37°C im Wasserbad rotiertes und nicht rotiertes Plasma werden mit je 3,5 ml NaCl-Citrat verdünnt und 30 Minuten auf einem Plastikobjektträger zum Anheften der Plättchen inkubiert. Danach werden die Objektträger in einer Verdünnungsflüssigkeit (NaCl-Citrat) gespült, wobei die Erythrozyten, Leukozyten und das Plasma entfernt werden. Nach Fixation der Thrombozyten mit Formol werden die Objektträger zur Oxydation der Plättchen, die eine bessere Anfärbbarkeit gewährleistet, in n/10 Kaliumpermanganatlösung getaucht. Anschließend färbt man die Präparate 45 Minuten lang mit Giemsalösung. Bei mikroskopischer Betrachtung erfolgt die Beurteilung der Präparate nach Breddin in fünf Stufen.

- Stufe I: Vor und nach Rotation gleiches Verhalten der Thrombozyten. Vorwiegend einzeln liegende Thrombozyten, wenig Aggregate, keine Agglutinate.
- Stufe II: Nach der Rotation geringe Zunahme der Aggregate ohne nennenswerte Verminderung der Einzelthrombozyten, kaum Agglutinate.
- Stufe III: Nach der Rotation zahlreiche Aggregate, Zunahme der Agglutinate, Verminderung der einzelliegenden Plättchen.
- Stufe IV: Zahlreiche Aggregate, weitgehende Agglutination, starke Verminderung der Einzelthrombozyten.
- Stufe V: Maximale Agglutinate, kaum Aggregate und Einzelthrombozyten.

Die Stufen I und II sind normal, III, IV und V pathologisch.

Thrombozytenausbreitung (nach Breddin)

Dieses Verfahren erlaubt eine lichtmikroskopische Beurteilung der Thrombozytenformen, stellt aber keine spezifische Eigenschaft der Plättchen dar. Die Ausbreitung der Thrombozyten erfolgt an fremden Oberflächen (Objektträger). Nach Breddin werden ausgebreitete von nicht ausgebreiteten Thrombozytenformen unterschieden. Es werden jeweils 1000 Plättchen ausgezählt.

ausgebreitete Formen:

Riesen-	3	von 1000 ausgezählten Plättchen			
Große	32	"	"	"	"
Kleine	543	"	"	"	"
Übergangs-	203	"	"	"	"

nicht ausgebreitete Formen:

Spinnen-	207	"	"	"	"
Runde	0	"	"	"	"

C.

ER G E B N I S S E

Es wurden 22 Urämiekranken untersucht. Die dabei gewonnenen Ergebnisse sind in der Tabelle III auf Seite 42 zusammengestellt. Wir untersuchten 21 Fälle mit einem chronischen Nierenleiden und einen akuten Fall mit einer Schockniere nach Ausräumung eines subduralen Hämatoms.

Die Blutharnstoffwerte, ihre Erhöhung galt als Vorbedingung für die Untersuchungen, lagen zwischen 140 mg% und 610 mg%. Ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein oder der Schwere hämorrhagischer Diathesen und der Höhe der Harnstoffwerte konnte nicht eindeutig festgestellt werden. Blutungsneigungen waren bei 12 der 22 Fälle zu beobachten, also bei 54,6%.

Thrombopenien fanden wir in vier Fällen (Pat. Nr.: 6,9, 14,15), die gleichzeitig die höchsten Harnstoffwerte aufwiesen, hämorrhagische Diathesen hatten, eine Tzf.-3-Störung boten und eine Erniedrigung der Faktoren II und VII zeigten. Bei den anderen Probanden lag die Thrombozytenzahl im Normbereich.

Bei den hämorrhagischen Diathesen standen die Schleimhautblutungen, bei diesen wiederum die des Magen-Darm-Kanals, im Vordergrund. Besonders ausgeprägt waren die klinisch manifesten Blutungen in vier Fällen, bei denen

gleichzeitig eine hochgradige Anämie bestand (Pat. Nr.: 2,9,14,15).

Im Thrombokinasetest fanden sich für die Faktoren VIII, IX und X keine pathologischen Veränderungen.

Bei der Untersuchung der Faktoren II, V, VII ergab sich, daß nur in einem Fall (Pat. Nr.: 22) alle drei Faktoren im Normbereich lagen. In vier Fällen waren die Faktoren gemeinsam vermindert (Pat. Nr.: 2,4,9,20), wobei die Patienten 4 und 9 einen starken Abfall der Faktoren auf 60% und darunter aufwiesen.

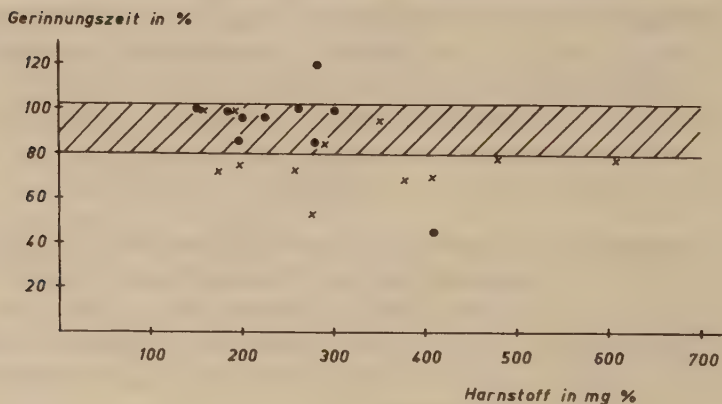


Abb. I: Bestimmung des Faktors II
x mit hämorrh. Diath. • ohne hämorrh. Diath.
Normbereich schraffiert

Bei den 22 Fällen boten insgesamt 9 eine Verminderung des Faktors II, 11 eine Verminderung des Faktors VII und 5 Fälle eine Abnahme des Faktors V (siehe Abb. I, II, III). In 12 Fällen zeigte sich eine Erhöhung des Faktors V über 115%. Eindeutige Beziehungen zwischen erhöhter oder verminderter Aktivität der Faktoren und dem Auftreten hämorrhagischer Diathesen konnten nicht festgestellt werden, ebenso nicht zur Höhe des Harnstoffs.

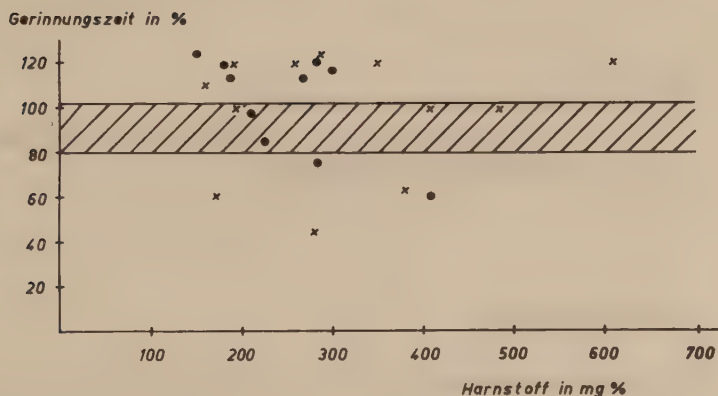


Abb. II: Bestimmung des Faktors V

x mit hämorrh. Diath. • ohne hämorrh. Diath.
Normbereich schraffiert

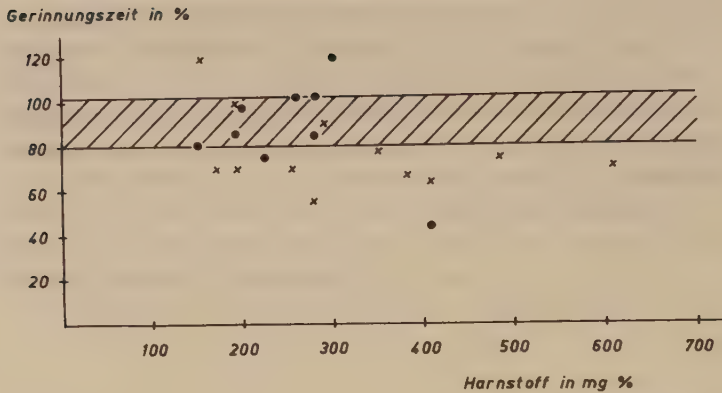


Abb. III: Bestimmung des Faktors VII

x mit hämorrh. Diath. • ohne hämorrh. Diath.
Normbereich schraffiert

Thrombelastogramm

Auch im Thrombelastogramm konnten unterschiedliche pathologische Veränderungen festgehalten werden.

Die r-Zeit (Reaktionszeit), in die vorzugsweise die Reaktionen der Thrombokinasefaktoren eingehen, zeigte in 16 Fällen eine Verlängerung über 180%, die übrigen 6 Fälle lagen im Normbereich. (Siehe Abb. IV).

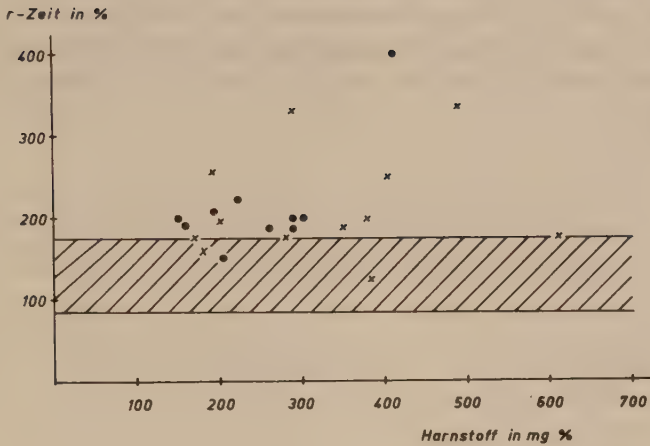


Abb. IV: TEG, r-Zeit

x mit hämorrh. Diath. • ohne hämorrh. Diath.
Normbereich schraffiert

Die k-Zeit, (Koagulationszeit), die eine übersichtliche Beurteilung des Fibrinogenaufbaues, der Thrombozytenzahl und Funktion erlaubt, war in 6 Fällen über 150% erhöht, in 2 Fällen auf 60% vermindert. (Siehe Abb. V).

Die Maximalamplitude (ma), die ein Maß für die Thrombuselastizität darstellt, war in 16 Fällen erweitert in 2 Fällen verschmälert (Pat. Nr.: 8,14), und nur in 4 Fällen im Normbereich (Siehe Abb. VI). Eine gleichzeitige Verlängerung der r-Zeit und Verbreiterung der Maximalamplitude trat in 12 Fällen auf.

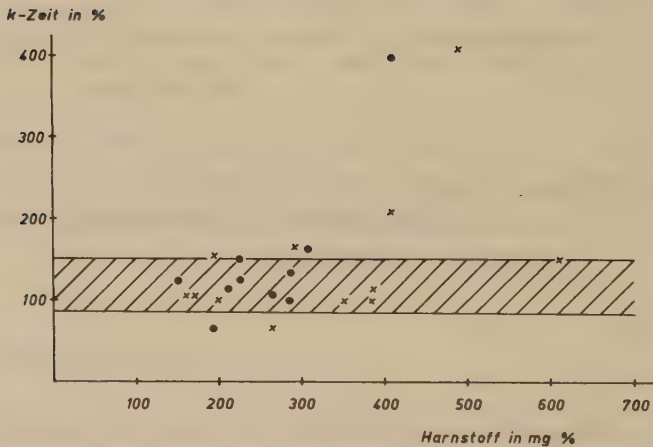


Abb. V: TEG, k-Zeit

x mit hämorrh. Diath. • ohne hämorrh. Diath.
Normbereich schraffiert

Tabelle 1:
r-, k-Wert und Maximalamplitude im Thrombelastogramm

Pat. Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
TEG																						
% r-Zeit	225	125	190	200	255	180	200	330	400	155	190	200	190	340	255	200	175	190	210	175	205	155
k-Zeit	150	145	135	100	160	140	100	160	400	60	110	160	105	420	210	125	60	100	100	110	100	110
ma	133	163	178	178	233	145	233	100	194	233	178	233	178	66	178	157	233	194	233	138	233	212

Tabelle 2:
Aktivität der Faktoren II, V und VII

Pat. Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Fakt. % II	95	70	120	55	75	70	85	85	45	105	110	100	100	75	70	100	70	95	85	70	100	95
V	85	65	70	45	100	120	120	120	60	115	115	120	115	100	100	125	120	120	120	60	115	95
VII	70	65	100	55	70	70	85	90	45	95	120	120	95	75	65	80	70	75	85	70	100	95

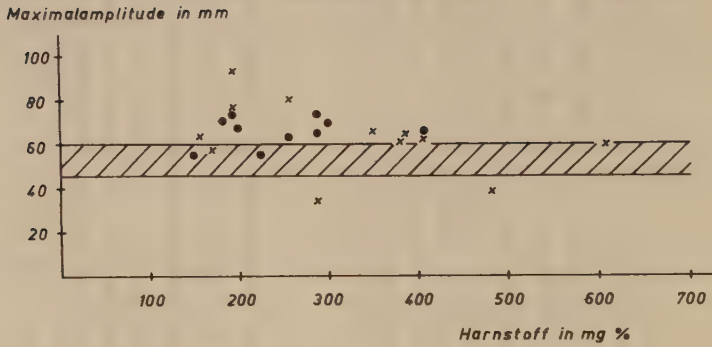


Abb. VI: TEG, Maximalamplitude

x mit hämorrh. Diath. • ohne hämorrh. Diath.

Normbereich schraffiert

Die Thrombinzeit war in 15 Fällen verlängert und lag bei 6 Probanden im Normbereich, bei 1 Patienten war sie geringgradig vermindert. (Siehe Abb. VII).

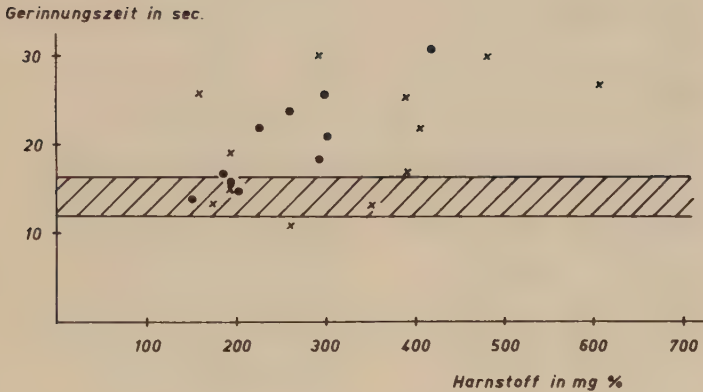


Abb. VII: Thrombinzeit

x mit hämorrh. Diath. ● ohne hämorrh. Diath.
Normbereich schraffiert

Das Fibrinogen zeigte in 11 Fällen eine Erhöhung über 350 mg%. Bei den Patienten 4, 6 und 14 waren die Werte auf unter 220 mg% abgesunken. Die Fälle Nr. 6 und Nr. 14 wiesen außerdem eine Thrombopenie, Faktor II und VII Mangel, Thrombinzeitverlängerung und eine Thrombozytenfaktor-3-Störung auf (Siehe Abb. VIII), und boten klinisch manifeste Blutungen.

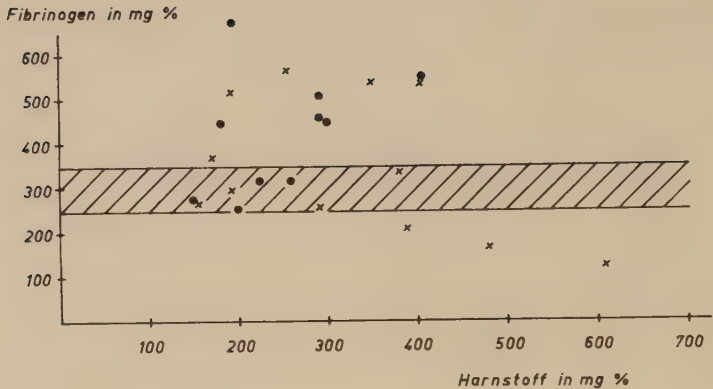


Abb. VIII: Fibrinogen

x mit hämorrh. Diath. • ohne hämorrh. Diath.
Normbereich schraffiert

Der Prothrombinverbrauch war in der ersten Stunde bei 8 Patienten, in der zweiten Stunde bei 14 Patienten vermindert. In der ersten Stunde konnte nur in 2 Fällen eine geringe Erhöhung des Prothrombinverbrauchs festgestellt werden (Siehe Abb. IX).

Tabelle 3:

Aktivität des Fibrinogens und Thrombinzeit

Pat. Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Fibrino- gen, mg%	320	340	510	200	300	133	460	260	552	449	270	450	320	150	550	280	575	545	680	375	525	260
Thromb. Zeit, sec.	22	17	18	26	19	27	27	30	60	17	26	22	24	30	24	14	11	13	16	13	16	15

Tabelle 4 :

Prothrombinverbrauch 1, 2 und 6 Std. nach Blutentnahme

Pat. Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Prothr. Verbr. 2 1 Std.	57	75	90	40	30	52	68	105	40	25	115	50	45	95	100	100	40	85	100	70	100	75
2 Std.	47	65	85	32	30	45	75	100	32	24	105	45	35	80	75	100	35	35	30	40	75	75
6 Std.	40	60	70	30	30	40	70	90	30	20	95	45	35	70	70	90	35	30	30	30	60	39

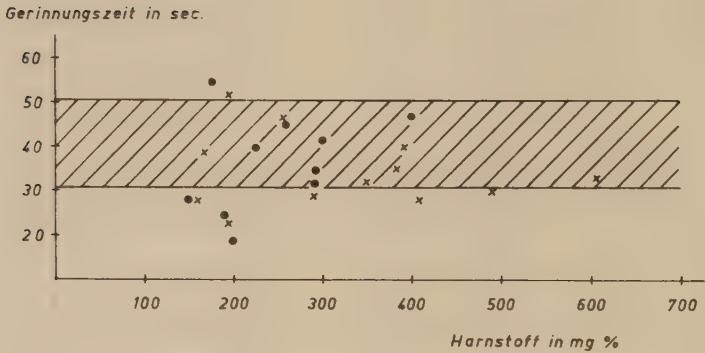


Abb. IX: Prothrombinverbrauch, 1 Stunde nach Blutentnahme
x mit hämorrh. Diath. • ohne hämorrh. Diath.
Normbereich schraffiert

Thrombozytenfaktor-3

Bei der Tzf.-3-Untersuchung fanden sich bei 13 der 22 Fälle pathologische Ergebnisse im Sinne einer Thrombopathie. Von diesen 13 Fällen mit einer Tzf.-3-Störung wiesen 10 Fälle Thrombozytenzahlen im Normbereich und

3 Fälle eine Thrombopenie auf. Eine Korrelation zwischen der Thrombozytenzahl und der Tzf.- β -Störung ließ sich also nicht nachweisen (Siehe Abb. XI).

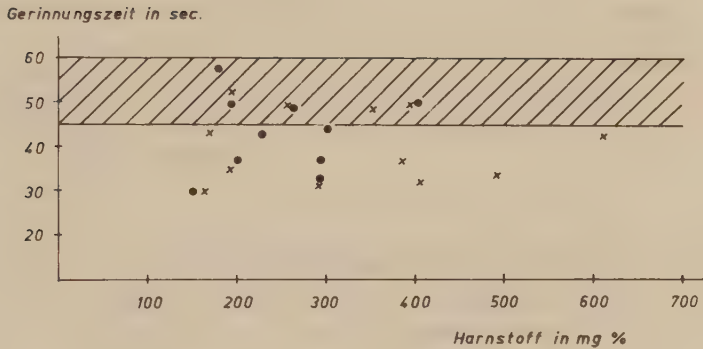


Abb. X: Prothrombinverbrauch, 2 Stunden nach Blutentnahme
x mit hämorrh. Diath. • ohne hämorrh. Diath.
Normbereich schraffiert

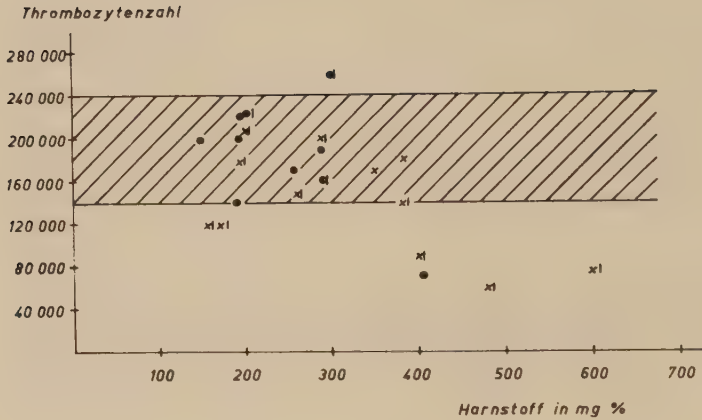


Abb. XI: Korrelationen zwischen Harnstoff, Zahl der Thrombozyten, hämorrhagischer Diathese und Tzf.-3-Störung
x mit hämorrh. Diath. • ohne hämorrh. Diath.
I Tzf.-3-Störung
Normbereich schraffiert

Patient Nr. 9 zeigte z. B. eine Thrombopenie mit nur sehr geringem pathologischem Tzf.-3 (Siehe Abb. XII). Die Fälle Nr. 6 und Nr. 15 mit einer Thrombopenie hatten eine Tzf.-3-Störung mittleren Grades und der 4. Thrombopeniefall, Patient Nr. 14, wies eine hoch-

gradige Tzf.-3-Störung auf (Siehe Abb. XIII). Andererseits zeigten sich aber auch bei normalen Thrombozytenzahlen hochgradige Störungen des Tzf.-3, wie bei den Patienten 7, 8 und 21 (Siehe Abb. XIV).

Gerinnungszeit in sec.

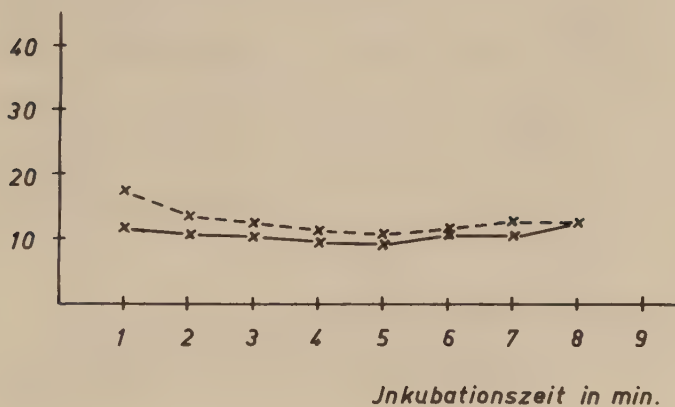


Abb. XII: Patient Nr. 9

Thrombozyten 75 000, hämorrh. Diath.

x—x Normalserum x---x Patientenserum

Gerinnungszeit in sec.

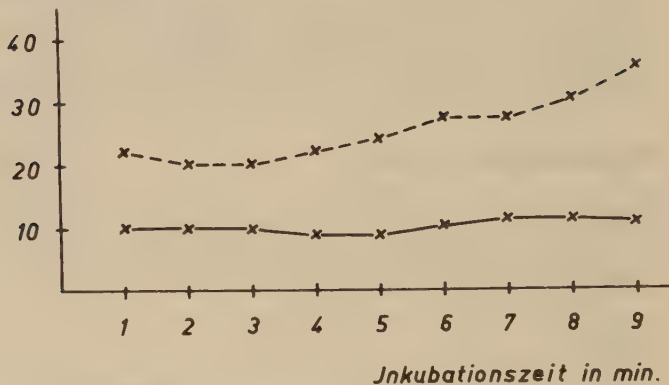


Abb. XIII: Patient Nr. 14

Thrombozyten 56 000, hämorrh. Diath. +

x—x Normalserum x---x Patientenserum

Es konnten keine Korrelation zwischen einer pathologischen Tzf.-3-Aktivität und der Höhe der harnpflichtigen Substanzen nachgewiesen werden (Siehe Abb. XI und XIV). Es bestand auch kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Manifestwerden einer hämorrhagischen Diathese und der Tzf.-3-Störung (Siehe Abb. XI). So lagen in

3 Fällen mit pathologischem Tzf.-3 keine hämorrhagischen Diathesen vor (Patient Nr. 7,9,12). Demgegenüber zeigten 3 Fälle (Patient Nr. 2,4,18) eine Blutungsbereitschaft bei normalem Tzf.-3. Bei Patient Nr. 18 lag aber eine pathologische Ausbreitung der Thrombozyten (Breddin s. u.) vor, die bei den Patienten 2 und 4 nicht geprüft wurde.

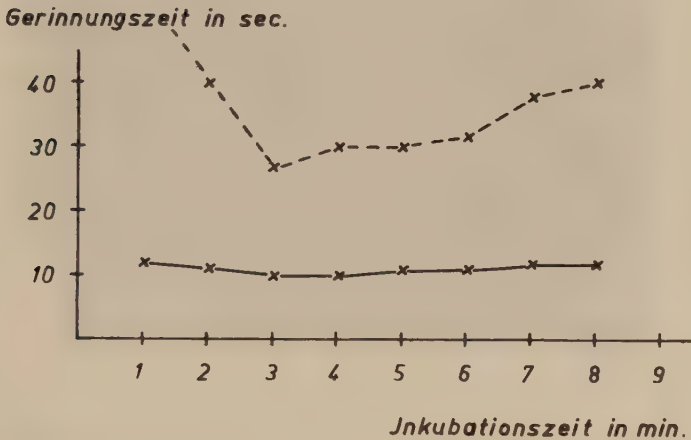


Abb. XIV: Patient Nr. 8

Thrombozyten 202 400, hämorrh. Diath. +

x—x Normalserum x---x Patientensерum

Ausbreitungsstörungen, Thrombozytenagglutination

Bei den Patienten Nr. 15 bis Nr. 22 führten wir den Thrombozytenagglutinationstest und -Ausbreitungstest durch.

Ausbreitungsstörungen fanden sich in geringem Maße bei den Patienten 18 und 22, mittleren Maßes bei Patient Nr. 15 und Nr. 16 und schwere pathologische

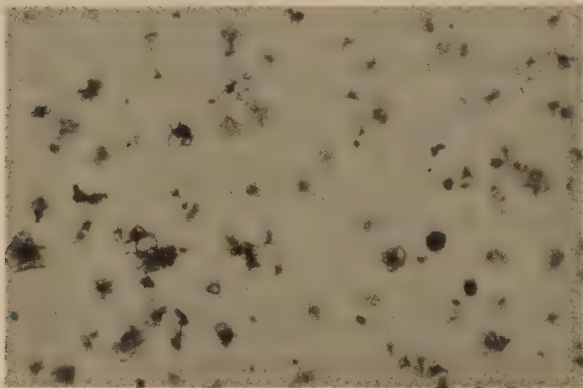


Abb. XV: Patient Nr. 17

Thrombozytenausbreitung (nach Breddin)

Vermehrung der Übergangs- und Rundformen

Ausbreitungsstörungen bei Patient Nr. 17 und Nr. 21. Eine besonders starke Vermehrung zeigten die Thrombozyten bei den Rund-, Spinnen- und Übergangsformen, also bei den alten Plättchenformen (Siehe Abb. XV) Gelegentlich fanden sich aber auch vermehrt Riesenformen.

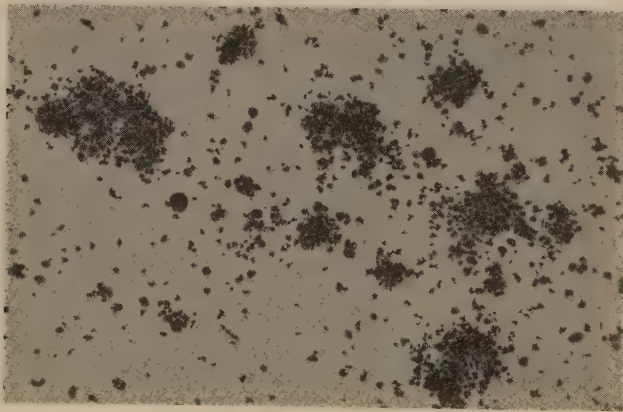


Abb. XVI: Patient Nr. 21

Thrombozytenaggregation und -Agglutination
Vermehrt Aggregate und Agglutinate
Verminderte Einzelthrombozyten (Stufe III)

Bei dem Agglutinationstest fanden sich "ante rotationem" bei Patient Nr. 17 "post rotationem" bei den Patienten 15, 16, 17, 18, 19 und 21 eine pathologische Steigerung und damit verstärkte Agglutinat- und Aggregatbildung der Thrombozyten (Siehe Abb. XVI und XVII).

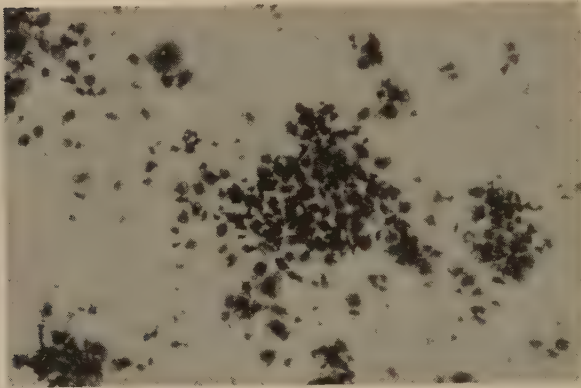


Abb. XVII: Patient Nr. 18

Thrombozytenaggregation und -Agglutination

Vermeehrt Aggregate und Agglutinate

Verminderte Einzelthrombozyten (Stufe III-IV)

Zusammenfassend ist zu sagen, daß eine Blutungsneigung bei Urämiekranken vorwiegend mit einer Tzf.-3-Störung einhergeht. Außerdem fanden sich pathologische Werte bei den Plasmafaktoren II, V und VII, dem Fibrinogen, der Thrombinzeit und dem Prothrombinverbrauch, sowie bei der histologischen Untersuchung der Plättchen. Von den 22 untersuchten Fällen wurde bei 12 Patienten eine hämorrhagische Diathese beobachtet, wovon 10 Patienten eine Thrombopathie zeigten. Die beiden anderen Fälle mit Blutungsneigung können ebenfalls gerinnungsanalytisch mit einem Faktormangel und Thrombozytenausbreitungsstörungen erklärt werden.

Tabelle 5:
Zusammenstellung der Ergebnisse von 22 Urämiepatienten

Pat. Alter RR	Hb.	ges. EW.	Harnst.	Thromb.	klin. Diagnose	hämorrh. Diathese	TEO	Faktoren	Fibri- Throm- Prothr.	Aggl.	Faktoren
Br.	mmHg	g %	mg %	Zahl			x k ma	II V VII	nogen zeit	1.h 2.h	VIII IX X
1	68	190/100	10,8	7,1	226	220 000	diab. Nephropathie				
2	67	190/60	7,2	7,3	380	144 000	chron. Pyelonephritis				
3	30	190/100	8,2	5,3	285	189 000	chron. Pyelonephritis				
4	60	170/80	8,0	6,1	380	182 600	chron. Glomerulonephr.				
5	62	200/100	12,0	6,7	190	178 200	chron. Glomerulonephr.				
6	35	190/120	9,2	6,9	610	77 000	chron. Glomerulonephr.				
7	85	200/95	13,6	5,0	280	158 000	chron. Pyelonephritis				
8	42	160/80	8,8	5,9	282	202 400	chron. Pyelonephritis				
9	62	190/110	7,0	8,5	416	75 000	chron. Pyelonephritis				
10	61	190/90	11,7	7,6	178	145 700	chron. Glomerulonephr.				
11	63	180/105	13,2	7,8	116	20 000	chron. Pyelonephritis				
12	44	210/100	12,2	7,1	307	268 000	chron. Glomerulonephr.				
13	65	190/120	9,1	6,3	261	172 000	chron. Pyelonephritis				
14	42	160/100	7,2	12,1	473	56 000	chron. Pyelonephritis				
15	52	220/110	6,1	6,4	414	89 000	chron. Pyelonephritis				
16	46	200/120	12,2	7,3	150	202 400	chron. Glomerulonephr.				
17	61	140/90	7,8	4,4	260	132 000	Schockniere				
18	61	250/120	12,0	4,9	352	171 600	Kimmelst. Wilson				
19	65	240/100	13,3	5,6	190	209 000	Kimmelst. Wilson				
20	70	190/120	10,0	6,5	170	121 000	chron. Pyelonephritis				
21	40	230/160	14,0	6,4	194	213 100	chron. Pyelonephritis				
22	31	220/140	9,2	6,9	204	220 000	chron. Glomerulonephr.				

ϕ = Normalwerte; ϕ = path. erhöhte Werte;
 ψ = path. Werte; ψ = path. verminderte Werte;

D.

DISKUSSION

Mit den vorliegenden Untersuchungen sollte geprüft werden:

1. Sind die bei Kranken mit Urämie auftretenden Blutungen auf eine Gerinnungsstörung zurückzuführen und handelt es sich dabei um eine Bildungs- oder Umsatzstörung?
2. Korreliert der Schweregrad der Krankheit mit dem Ausmaß der hämorrhagischen Diathese?
3. Treten Gerinnungsstörungen und hämorrhagische Diathese gemeinsam auf?

Von den 22 Urämiepatienten die wir untersuchten, hatten 12 eine hämorrhagische Diathese mit Magen-Darm-Blutungen, Nasen- und Nierenblutungen und Schleimhautblutungen des Larynx und Pharynx. In allen diesen 12 Fällen lagen Gerinnungsstörungen vor, die hauptsächlich die Faktoren II, V, VII, den Thrombozytenfaktor-3, die Thrombozytenausbreitung, das Fibrinogenniveau, die Thrombinzeit und den Prothrombinverbrauch betrafen. Die übrigen 10 Fälle, die zum Zeitpunkt der Untersuchungen keine klinisch manifesten Blutungen hatten, zeigten in den Gerinnungsanalysen trotzdem, wenn auch nur in einem Fall stark ausgeprägt, pathologische Werte.

Die Höhe der pathologischen Harnstoffwerte war mit dem Auftreten einer Blutung oder bei hämorrhagischen Diathesen mit ihrem Schweregrad nicht korreliert, wie auch aus der Literatur hervorgeht (Gross, Nieth, Mammen). Es konnten auch keine signifikanten Beziehungen zwischen dem Ausmaß der Gerinnungsstörung und der Höhe des Blutharnstoffs gefunden werden (s. Tabelle Seite 42). Es scheint, daß bei exzessiv hohen Harnstoffwerten (über 280 mg %) die Vielfalt der Gerinnungsstörungen zunimmt, wie auch Deutsch und Fischer vermuten, was aber bei der Anzahl der von uns untersuchten Fälle nicht mit Sicherheit gesagt werden kann.

In den globalen Gerinnungstesten findet man die häufigsten Abweichungen:

1. Im TEG sind r- und k-Zeit verlängert und mα verbreitert;
2. Verminderter Prothrombinverbrauch;
3. Verlängerte Thrombinzeit.

Diese Ergebnisse stimmen mit denen von Deutsch, Fischer und Vassalli überein.

Bei unseren Versuchen waren die Faktoren II und VII häufig vermindert, gelegentlich trat jedoch eine Vermehrung dieser Faktoren auf, wie auch Deutsch und Fischer berichteten. Der Faktor V ist in unserem Krankengut ungefähr gleichhäufig vermindert, vermehrt und im Normbereich gefunden worden. Faktor V Erhöhung wurde von verschiedenen Autoren angegeben (Gross und Mitarbeiter, Egeberg, Satake).

Die Faktoren VIII, IX und X wurden mit unseren Untersuchungsmethoden immer normal gefunden. Egeberg hingegen berichtet von starker Vermehrung des Faktor VIII und hohen Faktor IX Werten. Lewis fand diese Faktoren im Normbereich.

Eine Erhöhung des Fibrinogenspiegels fanden wir, wie auch in der Literatur angegeben (Satake), häufig, eine Verminderung nur selten (Deutsch, Fischer). Das hohe Fibrinogenniveau wird von Goldschmidt und Marosvári durch eine geringere Aktivität des fibrinolytischen Systems erklärt. Sie fanden bei der akuten Glomerulonephritis eine Verminderung der Profibrinolysin- und Fibrinolysin-Proaktivator-Aktivität. Die Ursache der verminderten Aktivität des fibrinolytischen Systems sehen sie darin, daß entweder das Profibrinolysin sich im Verlauf des Gerinnungsprozesses an das an der Basalmembran des Glomerulum, im Endothel und der Bowmanschen Kapsel auf Grund einer Antigen-Antikörper-Reaktion ausgeschiedene Fibrin bindet, oder, daß die Synthese bestimmter fibrinolytischer Enzyme, die, wie von Buluk und Prokopowicz festgestellt wurde, in der Niere synthetisiert oder freigesetzt werden, bei akuten Nierenparenchymschäden vermindert ist. Simon und Chatelet fanden im menschlichen Nierengewebe, welches sie durch Biopsie gewannen, auch bei subakuten und chronischen Glomerulonephritiden Fibrinablagerungen. Die Fibrinablagerung bei Nierenerkrankungen wurde auch von anderen Autoren gefunden (Vassalli, Simon, Mc Cluskey). Es könnte auch hier eine Bindung des Profibrinolysin an das Fibrin stattfinden und die daraus resultierende geringe Aktivität des fibrinolytischen Systems zu einem hohen Fibrinogenniveau im Plasma führen, oder aber auch bei der chronischen

Glomerulonephritis ist die Synthese der fibrinolytischen Enzyme in der geschädigten Niere vermindert. Mit der Erniedrigung des fibrinolytischen Potentials könnte man auch die Erhöhung des Faktor V erklären, und über vermehrt anfallendes Thrombin in der Blutbahn eine Schädigung der Plättchen.

Die Thrombozytenfunktionsstörung scheint eines der wesentlichsten Faktoren zu sein, die bei Urämiekranken zu hämorrhagischen Diathesen führt. Bei unseren untersuchten Fällen fiel der Tzf.-3 bei 59% pathologisch aus, ohne in direkter Beziehung zur Höhe des Blutharnstoffs zu stehen. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Deutsch und Fischer, Gross und Mitarbeiter und Breddin überein. Es scheint aber eine Beziehung zwischen Tzf.-3-Störungen und hämorrhagischen Diathesen zu bestehen. 10 von den 13 Patienten mit pathologischem Thrombozytenfaktor-3 wiesen Blutungsneigungen auf. Cheney und Bonnin fanden auch häufig eine Tzf.-3-Störung und gaben signifikante Korrelationen zur Manifestation hämorrhagischer Diathesen an, allerdings auch zur Höhe des Reststickstoffs. Dazu ist zu bemerken, daß Deutsch und Fischer die Tzf.-3-Störung, benutzten sie intakte Plättchen, häufiger fanden, als wenn sie aufgeschlossene Thrombozyten verwendeten. Dies stimmt überein mit Untersuchungen von Castellanos, Lewis und Rabiner. Daraus kann man schließen, daß die Tzf.-3-Störung zum großen Teil auf ihrer Freisetzung aus den Plättchen beruht. Rabiner und Hrodek berichten weiterhin, daß sich die Tzf.-3-Störung bei Untersuchungen mit intakten Plättchen 24 bis 28 Stunden nach einer Hämodialyse weitgehend normalisierte und schlossen auf einen bisher noch unbekannten dialysierbaren Faktor, der hemmend auf

die Freisetzung des Thrombozytenfaktor-3 wirkt.

Die von Breddin, Schimpf, Deutsch und Fischer gefundenen Ausbreitungsstörungen der Thrombozyten nach dem Breddin-test können wir bestätigen. 6 von 8 untersuchten Fällen wiesen Thrombozytenausbreitungsstörungen im Sinne einer Rechtsverschiebung auf; daneben fanden wir auch Agglutinationsstörungen. Die oben genannten Autoren wiesen außerdem auf eine Verminderung der Adhäsion der Thrombozyten hin, wie auch von Donner, Hellem und Salzman mitgeteilt wurde.

Diese eben dargelegten Ergebnisse über Thrombozytenuntersuchungen sprechen eher dafür, daß die Plättchen in der Peripherie, also der Blutbahn, geschädigt werden, und daß keine Bildungsstörung durch geschädigte Megakaryozyten vorliegt. Dies wird auch durch die Tauschversuche von Breddin bestätigt. Es wurden Thrombozyten von Normalpatienten in Urämikerplasma aufbewahrt und schon nach einer Stunde zeigten die Plättchen dieselben Störungen wie bei Urämiekranken.

Bock, Löhr und Waller wiesen auf eine pH-Abnahme im Blut von Urämiekranken hin. Durch die erhöhte H-Ionenkonzentration kommt es über Hemmung von Enzymen der Glykolyse zur ATP Erniedrigung in den Erythrozyten. Da normale Plättchen ebenfalls auf glykolytischem Wege ATP synthetisieren, welches bei der viskösen Metamorphose als Energielieferant dient (Waller und Mitarbeiter), wäre eine Schädigung der Thrombozyten über die pH-Veränderung und damit ATP Abnahme, denkbar.

Über die Gefäßpermeabilität und Capillarfragilität beim

Urämie-Syndrom ist häufig berichtet worden (Fishberg, Gross, Kuhlbaeck). Die Gefäßwandveränderungen stehen sicher im Zusammenhang mit der Anhäufung von toxischen Stoffwechselprodukten und den erhöhten Blutdruckwerten, die bei der chronischen Glomerulonephritis zu finden sind. Fehér glaubt ein für die Gefäßwandschädigung verantwortliches Toxin gefunden zu haben, wobei es sich um ein Polypeptid handeln soll. Auch die gestörte Thrombozytenfunktion könnte sich bei der Veränderung der Capillarfragilität auswirken.

Wie oben dargelegt, kommen für die urämische Blutungsbereitschaft Störungen der Thrombozyten, der Gerinnungsfaktoren und der Gefäßwände in Betracht. Dies sind Defekte von Partialfunktionen, die wohl in ihrem Zusammenspiel die Blutung und ihr Ausmaß beeinflussen.

Könnte die aus den pathologischen Plättchen und Faktorenwerten und die daraus resultierende Blutung mit der Verbrauchskoagulopathie (Lasch) erklärt werden?

Die Definition der Verbrauchskoagulopathie fordert, daß die Faktoren, die Thrombozyten und das Fibrinogen vermindert sind und nach Heparin- und Vitamin K-Gabe in den Normbereich zurückkehren. Eine Abnahme der Faktoren II, V und VII fanden wir in vielen Fällen (s. Tabelle Seite 41). Die Thrombozyten waren nur selten stark vermindert und das Fibrinogen eher hoch, was aber, wie auch die häufig normal gefundenen Faktoren II, V und VII, nicht gegen einen Verbrauch spricht, denn während eines subakuten oder chronischen Verlaufs der Verbrauchskoagulopathie ändert sich das Niveau der Faktoren schnell, da sie inner-

halb von einigen Stunden nachgebildet werden, und man kann nicht genau sagen, zu welchem Zeitpunkt dieses chronischen Geschehens die Untersuchungen durchgeführt werden. Damit wären auch die schwankenden Ergebnisse unserer Untersuchungen, zum Beispiel hohe und niedrige Werte der Faktoren II, V und VII, erklärbar.

Das Fibrinogen wurde bei sicherer Diagnose einer Verbrauchskoagulopathie bei stark erhöhten Werten gefunden, und im Sinne eines Rebound-Effektes gedeutet (Muth). Das hohe Fibrinogenniveau, welches wir bei unseren Urämiepatienten fanden, könnte ebenso gedeutet werden und würde somit nicht gegen eine Verbrauchskoagulopathie sprechen.

Die Zahl der Thrombozyten ist in unseren Fällen fast nie vermindert, aber die Plättchenfunktion ist pathologisch, wie sie nach Breddin noch lange Zeit nach einer Verbrauchskoagulopathie gefunden wird.

Ob nach Heparin-gabe wieder normale Werte von Faktoren und Thrombozyten gefunden werden, wurde bisher bei der Urämie nicht untersucht. Es ist aber bekannt, daß Blutungen während der Hämodialyse, bei der die Patienten unter hohen Heparindosen stehen, selten auftreten, sondern erst hinterher, wenn das Heparin mit Protaminsulfat abgedeckt ist. Renner verabreicht aus diesem Grund seit fünf Jahren kein Protaminsulfat zur Neutralisierung des Heparins nach Hämodialysen. Er sah seitdem keine profuse Blutung mehr.

Trifft die Vermutung einer chronischen Verbrauchskoagulopathie als Blutungsursache beim Urämie-Syndrom zu, dann

würden sich Möglichkeiten in der Therapie eröffnen, nämlich durch Heparinisierung der Patienten.

Fortlaufende Kontrolluntersuchungen des Gerinnungssystems werden weitere Aufklärung über eine mögliche chronische Verbrauchskoagulopathie und die daraus folgende hämorrhagische Diathese bei Urämiekranken geben. Auch wird der Beziehung zwischen Blut und Gefäßwand und dem bisher nur wenig untersuchten fibrinolytischen System bei Urämien Rechnung getragen werden müssen, um endgültige Aussagen über die Blutungsursache bei Nierenerkrankungen machen zu können.

E.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Aus den Untersuchungen an insgesamt 22 Patienten (21 Fälle mit chronischer, 1 Fall mit akuter Urämie) geht hervor, daß die Blutungsneigung bei Urämie auf einem kombinierten Hämostasedefekt beruht, der sowohl mit einer Thrombozytopathie als auch einer Koagulopathie einhergeht.

Eine Korrelation zwischen der Höhe retinierter harnpflichtiger Substanzen und Hämostasedefekten konnte nicht gefunden werden.

Die Untersuchung der Plättchen ergab eine Störung im Sinne der Thrombozytopathie. 13 Patienten wiesen eine Störung des Thrombozytenfaktor-3 auf, 10 davon hatten hämorrhagische Diathesen. Bei 8 Patienten wurde die Ausbreitung und Agglunitation der Plättchen untersucht, die in 6 Fällen pathologisch ausfiel.

Thrombozytopenien standen nicht im Vordergrund, sie wurden nur in 4 Fällen beobachtet.

Bei der Bestimmung der an der Thrombokinasenbildung beteiligten Plasmafaktoren VIII, IX und X wurden keine pathologischen Werte gefunden.

Die thrombelastographische Untersuchung deutet in fast

allen Fällen auf eine verminderte Gerinnbarkeit des Blutes hin, wie auch die Aktivitätsminderung der Gerinnungsfaktoren II (9 Fälle), V (5 Fälle), VII (11 Fälle), die pathologische Thrombinzeit und der verminderte Thrombinverbrauch.

Die Konzentration des Fibrinogens war in 11 Fällen erhöht, wobei 5 dieser Patienten eine hämorrhagische Diathese aufwiesen.

Es wurde darauf hingewiesen, daß die urämischen Blutungen auf Grund dieser Ergebnisse in den Rahmen der Verbrauchskoagulopathien eingereiht werden können, und daß die unterschiedlichen Aktivitäten, sowohl Vermehrung als auch Verminderung der Faktoren II, V, VII und des Fibrinogens, der chronischen Verbrauchskoagulopathie und dem verminderten fibrinolytischen System der erkrankten Niere zugeschrieben werden könnten.

F.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- | | |
|--|---|
| Bettex-Galland, M.
E. F. Lüscher | Studies on the metabolism of
human blood platelets in
relation to clot retraction.

Thromb. Diath. haemorrh.
4:178 (1960) |
| Bettex-Galland, M.
E. F. Lüscher | Thrombostenin - a contractile
protein from thrombocytes.
Its extraction from human
blood platelets and some of
its properties.

Biochem. biophys. Acta
49:536 (1961) |
| Biggs, R.
A. S. Douglas | The thromboplastin generation
test.

J. Clin. Pathol. 6:23 (1953) |
| Bock, H. E.
G. W. Löhr,
H. D. Waller | Beitrag zur Pathogenese
renaler Anämien.

Schweiz. med. Wschr.
92:1213 (1962) |
| Borrero, J.
M. E. Todd,
E. L. Becker | Serum Coagulation Factors in
Renal Disease.

J. Clin. Invest. 45:989 (1966) |
| Breddin, K. | Diskussionsbeitrag aus:
Niereninsuffizienz und
Hämostase.

Schattauer Verlag Stuttgart. 1968 |

Buluk, K.
M. Malofiejew

Preparation of fibrinolysis
activator from a kidney in
vitro.

Acta physiol. Pol.
14 : 371 (1963)

Castellanos, H.

Hemostatic Alterations in
Chronic Uremia.

Prens. Med. Arg. 51:24 (1964)

Cheney, K.
J. A. Bonnin

Haemorrhage, platelet dys-
function and other
coagulation defects in
uraemia.

Brit. J. Haemat. 8:25 (1962)

Deutsch, E.

"Blutgerinnungsfaktoren".
Bd. 1

hrsg. von O. Hoffmann-Osten-
hof, Wien 1955

Deutsch, E.
M. Fischer

Hämostase u. Urämie.
Niereninsuffizienz u.
Hämostase.

Schattauer-Verlag Stuttg. 1968

Donner, L.
R. Neuwirtova

The hemostatic defect of
acute and chronic uremia.

Thromb. Diath. haemorrh.
5:319 (1961)

Ebbecke, U.
F. Knüchel

Photometrische Untersuchung
der Blutgerinnung.

Arch. fid. ges. Pysiol.
243:54 (1939)

- Ebert, J. C.
C. Schimmelbusch
Virchows Arch.
Path. Anat. 103 (1886)
zit. in Schw. med. Wschr.
346 (1956)
- Egeberg, O.
Bloodcoagulation in renal
failure.
Scand. J. Clin. Lab. Invest.
14:163 (1962)
- Favre - Gilly, J.,
J. Durand
De l'existence d'un purpura
thrombocytopénique hémorragique
au cours de la néphrite
azotémique.
Sang 21:755 (1950)
- Fehér, J.
J. Dési, E. Szold
Isolation of a toxic fraction
from uraemic blood.
Experientia. 14:292 (1958)
- Fishberg, A. M.
Hypertension and Nephritis.
5th Edition. Lea Febiger
Philadelphia 1954
- Gaarder, A., J. Johnsen
S. Laland, A. Hellem,
P. A. Owren
Adenosine diphosphate in red
cells as a factor in the
adheriveness of human blood
Platelets.
Nature 192:531 (1961)
- Goldschmidt, B.
J. Marosvári
Das fibrinolytische Enzym-
system bei Kindern mit akuter
Glomerulonephritis.
Klin. Wschr. 8:421 (1968)
- Gross, R., H. Nieth
E. Mammen
Blutungsbereitschaft und Ge-
rinnungsstörungen bei Urämie.
Klin. Wschr. 36:107 (1958)
- Hartert, H.
Blutgerinnungsstudien mit der
Thrombelastographie.
Klin. Wschr. 26:577 (1948)

- Heilmeyer, L. The etiology and pathogenesis
of blood diseases as a basis
for therapie.
Internist 1:223 (1960)
- Hellem, A. J.
A. E. Ødegaard,
B. A. Skälhegg Platelet Adhesiveness in
Chronic Renal Failure.
Xth Congr. of the Int. Soc.
of Haemat.
Stockholm 1964
- Huth, K. Blutung und Gerinnung als
diagnostisch-therapeutisches
Problem.
Ärztliche Fortbildung
4:224 (1968)
- Jürgens, J.
F. K. Beller Klinische Methoden der Blut-
gerinnungsanalyse.
G. Thieme Verl., Stuttg. 1959
- Jürgens, J.
E. Deutsch Hämorrhagische Diathesen
int. Symposium.
Springer Verl., Wien 1955
- Käser - Glanzmann, R.
E. F. Lüscher The mechanism of platelet
aggregation in relation to
hemostasis.
Thromb. Diath. haemorrh.
7:480 (1962)
- Koller, F. Hämorrhagische Diathesen
int. Symposium. 1955
- Kowalski, E. Fibrinogen derived inhibitors
of blood coagulation.
Thromb. Diath. haemorrh.
4:211 (1960)

- Mammen, E. F.
W. R. Thomas,
W. H. Seegers
Activation of purified pro-
thrombin to autoprothrombin I
or autoprothrombin II or
autoprothrombin II-A.

Thromb. Diath. haemorrh.
5:218 (1960)
- Marciniak, E.
W. H. Seegers
Prethrombin as a new sub-unit
of prothrombin.

Nature 209:621 (1966)
- Morawitz, P.
Verh. dtsh. Path. Gesellsch.
25:32 (1930)
- Petermann, M. G.
Hemorrhagic uremia.

Amer. J. Dis. Child.
69:103 (1945)
- Prokopowicz, J.
L. Rejniak,
S. Niewiarowski,
K. Worowski
Fibrinolytic activity of
tissue sections of the dog
kidney.

Thromb. Diath. haemorrh.
12:396 (1964)
- Quick, A. J.
Enigma of hemostatic dysfunktion
of hemophilia.

Amer. J. med. Sci.
214:272 (1947)
- Rabiner, S. F.
O. Hrodek
Platelet Factor-3 in Normal
Subjects and Patients with
Renal Failure.

J. Clin. Invest. 40:1 (1968)

Schultze, H. E.
G. Schwick

Die klinische Bedeutung der
differenzierten Bestimmung
von Prothrombin und Accele-
ratoren der Blutgerinnung.

Medizinische 1354 u. 1386
(1953)

Seegers, W. H.,
R. H. Landaburu,
R. L. Fenichel

Isolation of platelet
cofactor I from plasma and
some properties of the pre-
paration.

Amer. J. Physiol.
190:1 (1957)

Seegers, W. H.,
E. Marciniak

Some activation characteristics
of the prethrombin subunit of
prothrombin.

Life Sci. 4:1721 (1965)

Seegers, W. H.

Prothrombin.

Harvard Univ. Press, Cambridge
Mass. (1964)

Seegers, W. H.

An outline of basic enzymology
in blood clotting.

Minn. Med. 49:171 (1966)

Simon, G.,
F. Chatelanet

Fibrin et fibrinoide dans les
glomerulopathies.

Path. et Microbiol. (Basel)
26:191 (1963)

Strauss, M. B.,
L. G. Raisz

Clinical management of renal
failure.

Springfield 1956

Vassalli, P.
R. T. Mc Cluskey

The Pathogenic Role of Fibrin
Deposition in Immunologically
Induced Glomerulonephritis.

Ann. N. Y. Acad. Sci.
116:1052 (1964)

Vassalli, P.
R. T. Mc Cluskey

The Coagulation Process and
Glomerular Disease.

Amer. J. Med. 39:179 (1965)

Vassalli, P.
G. Simon
Ch. Rouiller

Electron microscopic study of
glomerular lesions resulting
intravascular fibrin formation.

Amer. J. Path. 43:579 (1963)

Volhard, F.

Nieren und ableitende Harnwege.
Handbuch der Inneren Medizin

Bd. 6 (1931)

Waller, H. D.
G. W. Löhr,
F. Grignani,
R. Gross

On the energy metabolism of
normal human thrombocytes.

Thromb. Diath. haemorrh.
3:520 (1959)

Weller, P.
B. Schindler

Die Blutgerinnung bei Nieren-
kranken im komatösen Stadium.

Med. Welt 19:1245 (1968)

Witte, S.

Die Steigerung der Kapillarper-
meabilität durch Blutgerinnungs-
störungen.

Thromb. Diath. haemorrh.
146 (1958)

Zucker, M. B. : Quantity, assay and release of
J. Borelli : serotonin in human platelets.

J. appl. Physiol. 7:425 (1955)

An dieser Stelle danke ich Herrn Professor
Dr. H. G. Lasch für die freundliche Über-
lassung des Themas und die Unterstützung
bei der Durchführung meiner Arbeit, sowie
für die Möglichkeit in dem Gerinnungslabor
der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Justus-Liebig-Universität in Gießen zu
arbeiten.

L e b e n s l a u f

Am 13. Juli 1940 wurde ich als Tochter des Arztes Dr. Günter Till und seiner Ehefrau, der Ärztin Anneliese Till, geb. Bergmann, in Allenstein (Ostpreußen) geboren. Bis 1944 lebten meine Eltern mit meinem älteren Bruder und mir in Allenstein.

1944 siedelten wir nach Brandenburg an der Havel um. Dort besuchte ich von 1947 bis 1955 die Grundschule und trat 1955 in die v. Goethe-Oberschule ein.

Nach unserer Flucht aus der DDR (1958) besuchte ich die Ricarda-Huch-Schule in Gießen und legte dort 1962 das Abitur ab.

Im Mai 1962 begann ich an der Justus-Liebig-Universität in Gießen das Medizinstudium. Hier bestand ich im April 1963 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Herbst 1964 die ärztliche Vorprüfung. Die ärztliche Prüfung legte ich im Januar 1968 in Gießen ab.

Die Untersuchungen zu meiner Dissertation führte ich vom Wintersemester 1966/67 bis zum Wintersemester 1967/68 im Gerinnungslabor der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Justus-Liebig-Universität in Gießen durch.

